

Οι καρδιολογικές επιπλοκές στις αιμοσφαιρινοπάθειες: Παθοφυσιολογία και κλινική έκφραση

Cardiac complications and hemoglobinopathies: Pathogenesis and clinical representations

Author: Σύκα Άνδρια

Απόφοιτη νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου, Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια της Διοίκησης Μονάδων Υγείας στο Frederick University

Περίληψη

Οι καρδιολογικές επιπλοκές αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Παρά τη γενετική ετερογένεια των παθήσεων, οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί της καρδιακής βλάβης είναι κοινοί, με διαφορετικό βαθμό έκφρασης του καθενός από αυτούς στην κάθε αιμοσφαιρινοπάθεια. Η αύξηση της καρδιακής παροχής λόγω της χρόνιας αναιμίας, η υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω των μεταγγίσεων και της αυξημένης απορρόφησης από το πεπτικό, η συνυπάρχουσα διαταραχή της δομής και λειτουργικότητας των αγγείων, η υπερπηκτικότητα και η ανοσοανεπάρκεια αποτελούν τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς πρόκλησης των καρδιολογικών επιπλοκών. Το φάσμα των καρδιολογικών εκδηλώσεων είναι ευρύ και περιλαμβάνει την καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής, τη μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση με σίδηρο της αριστερής καιίης της δεξιάς κοιλίας, την πνευμονική υπέρταση, την περικαρδίτιδα, τη μυοκαρδίτιδα, την ισχαιμική νόσο καθώς και αρρυθμίες και βαλβιδικές ανωμαλίες.

Abstract

Cardiac complications represent a leading cause of morbidity and mortality in patients with hemoglobinopathies. Despite the genetic heterogeneity of the disorders, the main pathogenetic mechanisms of cardiac injury are common with a different relative degree of contribution in each hemoglobinopathy. The high cardiac output state due to chronic anemia, the iron overload resulting from multiple transfusions and increased intestinal iron absorption, the structural and functional vascular disorders, the hypercoagulability, the immune deficiency and a coexistent elastic tissue defect resembling pseudoxanthoma elasticum are the main mechanisms involved in heart injury. The spectrum of cardiac manifestations is broad and includes high output heart failure, iron overload cardiomyopathy, pulmonary hypertension, pericarditis, myocarditis, ischemic heart disease, arrhythmias and valvular abnormalities.

Εισαγωγή

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες και συγκεκριμένα η μεσογειακή αναιμία (μΑ) και η δρεπανοκυτταρική νόσος (ΔκΝ) αποτελούν τις συχνότερες μονογονιδιακές παθήσεις στον άνθρωπο (Farmakis et al., 2011). Επιπλέον, παρά την παραδοσιακή γεωγραφική τους εντόπιση (λεκάνη της μεσογείου, μέση Ανατολή, Βόρεια Ινδία, Νοτιοανατολική Ασία και Ινδοκίνα για τη μΑ και Υποσαχάρια Αφρική για τη ΔκΝ), οι αιμοσφαιρινοπάθειες σήμερα έχουν ευρεία και παγκόσμια

κατανομή κυρίως λόγω της συνεχούς μετανάστευσης των ανωτέρω πληθυσμών στο Δυτικό κόσμο (Kremastinos et al., 2010). Παράλληλα, οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι πολύ απαιτητικές κλινικά οντότητες, με πολυσυστηματικές εκδηλώσεις και επιπλοκές και ανάγκη για συνεχή, εφόρου ζωής αντιμετώπιση σε ειδικά κέντρα (Kremastinos et al., 2010). Καθώς οι θεραπευτικές εξελίξεις των τελευταίων δεκαετιών έχουν οδηγήσει σε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών, το φάσμα των κλινικών

εκδηλώσεων αλλά και οι θεραπευτικές απαιτήσεις των αιμοσφαινοπαθειών μεγαλώνουν συνεχώς (Modell et al (2008).

Οι καρδιολογικές εκδηλώσεις και επιπλοκές αποτελούσαν πάντα και παραμένουν και σήμερα κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με αιμοσφαιροπάθειες, παρά την πρόοδο της θεραπείας και την επακόλουθη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών 1 (Farmakis et al., (2011). Οι καρδιολογικές επιπλοκές αντιπροσωπεύουν την αιτία θανάτου στα δυο τρίτα περίπου των ασθενών με μA καθώς και σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και πρόγνωσης της θνητότητας στη $\Delta\text{κN}$ (Gladwin et al., 2004). Από τα ανωτέρω γίνεται σαφές ότι οι αιμοσφαιροπάθειες και ιδιαίτερα οι καρδιολογικές επιπλοκές των ασθενών αυτών αποτελούν σημαντικό πρόβλημα αλλά και πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Εντούτοις, η διεθνής βιβλιογραφία του καρδιαγγειακού είχε σε γενικές γραμμές παραβλέψει τις οντότητες αυτές μέχρι πολύ πρόσφατα.

Παθοφυσιολογία

Η μοριακή βάση στη μA και τη $\Delta\text{κN}$ είναι ετερογενής και περιλαμβάνει μεταλλάξεις του γονιδίου της β ή α αλυσού της αιμοσφαιρίνης στα χρωμοσώματα 11 ή 16, αντίστοιχα, που οδηγούν σε ποσοτική ή ποιοτική μεταβολή της παραγωγής των αλυσών αυτών (Rund et al., 2005). Πιο συγκεκριμένα, η μA χαρακτηρίζεται από μείωση ή πλήρη απουσία της σύνθεσης της β ή α αλυσού (β - μA και α - μA , αντίστοιχα), ενώ η $\Delta\text{κN}$ από ποιοτική διαταραχή της β αλυσού λόγω της αντικατάστασης του γλουταμινικού οξέος στη θέση 6 από $\beta\alpha$ - λίνη με αποτέλεσμα τη δημιουργία της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S (Rund et al., 2005). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση μιας χρόνιας αιμολυτικής αναιμίας ως αποτέλεσμα της αυξημένης ενδομυελικής απόπτωσης (μη αποδοτική ερυθροποίηση) και της αυξημένης περιφερικής καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Οι βασικοί μηχανισμοί πρόκλησης καρδιακής βλάβης στις αιμοσφαιροπάθειες

περιλαμβάνουν την αυξημένη καρδιακή παροχή, την υπερφόρτωση με σίδηρο, τις διαταραχές των αγγείων, την υπερπηκτικότητα και την ανοσοανεπάρκεια (Aessopos et al., 2008).

Αυξημένη καρδιακή παροχή

Η αυξημένη καρδιακή παροχή προκαλείται από το συνδυασμό της χρόνιας αναιμίας με άλλους παράγοντες (Aessopos et al., 2008). Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν το αυξημένο ποσοστό αιμοσφαιρίνης F, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγγένεια με το οξυγόνο και συνεπώς μειωμένη απόδοσή του στους ιστούς, την αντιρροπιστική επέκταση του μυελού των οστών, τη συνύπαρξη ηπατικής βλάβης λόγω μετάδοσης λοιμώξεων από τις μεταγγίσεις, εναπόθεσης σιδήρου και εξω-μυελικής αιμοποίησης, καθώς και την παρουσία μιας διαταραχής του ελαστικού ιστού που περιγράφεται στη συνέχεια και που πιθανόν καθιστά τα αγγεία πιο επιρρεπή στη διάταση κατά τη φόρτιση με όγκο.

Σήμερα, η κλινικά σημαντική αύξηση της καρδιακής παροχής καταστέλεται στους τακτικά μεταγγιζόμενους ασθενείς με μείζονα μA , αλλά αποτελεί κύριο παθογενετικό μηχανισμό στους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς με ενδιάμεσο μA ή $\Delta\text{κN}$.

Υπερφόρτωση με σίδηρο

Η υπερφόρτωση με σίδηρο προκαλείται κατά κύριο λόγο από τις επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις στους τακτικά μεταγγιζόμενους ασθενείς (Kremastinos et al., 2010). Δευτερευόντως, υπερφόρτωση με σίδηρο προκαλείται και από την αντιρροπιστική αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου από τον πεπτικό σωλήνα στους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς με ενδιάμεση μA ή $\Delta\text{κN}$, με τη συμμετοχή του ρυθμιστικού ρόλου της εψιδίνης (Kremastinos et al., 2010). Ο επιπλέον σίδηρος προσλαμβάνεται αρχικά από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και μετά τον κορεσμό του εναποτίθεται αρχικά στα ηπατοκύτταρα και στη συνέχεια στα μυοκαρδιακά κύτταρα

και τα κύτταρα των ενδοκρινών αδένων προκαλώντας ιστική βλάβη (Wood, 2008).

Κατά την παρουσία υπερφόρτωσης με σίδηρο, ο πλήρης κορεσμός του φυσιολογικού φορέα του σιδήρου στην κυκλοφορία, της τρανσφερρίνης, οδηγεί στην εμφάνιση ενός τοξικού μη συνδεδεμένου μετηντρανσφερρίνη σιδήρου. Ο σίδηρος αυτός εισέρχεται στα μυοκαρδιακά κύτταρα μέσω των διαύλων ασβεστίου τύπου L με μηχανισμό που δεν υπόκειται σε αντιροπιστικούς μηχανισμούς ελέγχου, ενώ παράλληλα το μυοκαρδιακό κύτταρο στερείται μηχανισμών αποβολής του σιδήρου. Ο εισερχόμενος σίδηρος εναποτίθεται με τη μορφή φερριτίνης, αιμοσιδηρίνης και ελεύθερου σιδήρου, ο τελευταίος είναι ιδιαίτερα τοξικός, καθώς οδηγεί στο σχηματισμό δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species), που με τη σειρά τους προκαλούν βλάβες στις κυτταρικές δομές όταν υπερκεράσουν τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου. Ως αποτέλεσμα, η εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ειδικού τύπου μυοκαρδιοπάθειας (Kremastinos et al., 2010).

Μελέτες με μαγνητικό συντονισμό έχουν καταδείξει τη στενή συσχέτιση μεταξύ της ποσότητας του σιδήρου στο μυοκάρδιο, όπως αυτή καθορίζεται από το χρόνο χα-λασης T2*, και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (κΕΑκ) ή του κινδύνου ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας (Anderson et al., 2001). Πιο συγκεκριμένα, τιμές T2* 20 ms ή μεγαλύτερες, ενδεικτικές της απουσίας υπερφόρτωσης με σίδηρο, συνοδεύονται από φυσιολογικό κΕΑκ στην πλειοψηφία των ασθενών, ενώ τιμές <20 ms, ενδεικτικές αυξημένης εναπόθεσης σιδήρου, συνοδεύονται από προοδευτική έκπτωση του κΕΑκ (Anderson et al., 2001).

Η έκπτωση του κΕΑκ γίνεται ιδιαίτερα εμφανής σε τιμές T2* < 10 ms και ιδίως <6 ms, οι οποίες αντιστοιχούν σε σοβαρή εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο (Anderson et al., 2001). Αναλογικά, πρόσφατη προοπτική μελέτη κατέδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας εντός

ενός έτους ήταν 47% για T2* <6 ms, 21% για T2* 6-10 ms και μόνο 0,2% για T2* > 10 ms

1.7

Από την άλλη μεριά, η κατάλληλη αγωγή αποσιδήρωσης, παράλληλα με την ελάττωση του βαθμού σιδήρωσης του μυοκαρδίου, οδηγεί και σε βελτίωση της λειτουργικότητας με αύξηση του κΕΑκ, ακόμα και σε ασθενείς με σοβαρή εναπόθεση σιδήρου ή κλινικά έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια (Tanner et al., 2008).

Πέρα από την άμεση βλάβη στο μυοκάρδιο, η υπερφόρτωση με σίδηρο οδηγεί και σε έμμεσες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό, μέσω ενδοκρινολογικών διαταραχών (υποθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης), ηπατικής βλάβης και αυξημένης επιπρόκειαςτων ασθενών σε λοιμώξεις (Farmakis et al., 2003).

Η υπερφόρτωση της καρδιάς με σίδηρο αποτελεί σήμερα τον κύριο παθογενετικό μηχανισμό καρδιακής βλάβης στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με μείζονα μΑ (Kremastinos et al., 2010). Αντίθετα, στους μη μεταγγιζόμενους ή περιστασιακά μεταγγιζόμενους ασθενείς με ενδιάμεσο μΑ ή ΔκΝ, η υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω κυρίως της αυξημένης απορρόφησης από το πεπτικό δεν προκαλεί σημαντική επιβάρυνση της καρδιάς, μπορεί να επιβαρύνει όμως το ήπαρ.

Αγγειακή βλάβη

Τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί η συνύπαρξη μιας σύμπλοκης μικρό- και μακρο-αγγειακής βλάβης σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες (Farmakis et al., 2011). Η βλάβη αυτή χαρακτηρίζεται αφενός από ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κι αφετέρου από αυξημένη αρτηριακή σκληρία, διαταραχές που έχουν ανευρεθεί τόσο στη β-μΑ όσο και στη ΔκΝ (Cheung et al., 2002).

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε αυξημένο αγγειακό τόνο, υπερπηκτικότητα, αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης και φλεγμονώδη αντίδραση στο αγγειακό τοίχωμα. Αφετέρου, η αυξημένη

αρτηριακή σκληρία διαταράσσει την αρτηριοσκληριακή σύζευξη με αποτέλεσμα την αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή και τη μείωση της πίεσης πλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών κατά τη διαστολή, μηχανισμοί που συμβάλλουν στην επιβάρυνση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Η παθοφυσιολογία της αγγειακής βλάβης περιλαμβάνει ένα λειτουργικό και ένα δομικό παράγοντα, ο λειτουργικός είναι η ανεπάρκεια του μονοξειδίου του αζώτου (No) συνεπεία της χρόνιας αιμόλυσης (Gladwin et al., 2003). Ο δομικός παράγοντας σχετίζεται με μια διαταραχή του ελαστικού ιστού που μοιάζει φαινοτυπικά με το κληρονομικό ελαστικό ψευδοξάνθωμα και παρατηρείται με ιδιαίτερα μεγάλη συχνότητα σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες και ειδικά μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με ενδιάμεση μΑ (Gladwin et al., 2003). Η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από δερματικές πλάκες, αγγειοειδείς ταινίες στον οφθαλμικό βυθό καθώς και καρδιαγγειακή συμμετοχή με αρτηριακές ασβεστώσεις και ανευρύσματα καθώς και διαταραχή της δομής των καρδιακών βαλβίδων.

Επιπρόσθετα, οι πάσχοντες από ΔκΝ εμφανίζουν λόγω της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S επεισόδια παροδικής μικροαγγειακής απόφραξης στο επίπεδο των μετατριχοειδικών φλεβιδίων, με αποτέλεσμα την πρόκληση ιστικής βλάβης από την ισχαιμία και την επακόλουθη επαναιμάτωση (Rees et al., 2010).

Υπερπηκτικότητα

Η υπερπηκτικότητα χαρακτηρίζει τους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες και προκαλείται από μια σειρά γενετικών και επίκτητων παραγόντων. Παράγοντες που ευθύνονται για την υπερπηκτικότητα είναι η προθρομβωτική επιφάνεια των ερυθροκυττάρων της β-μΑ συνεπεία μεταβολών της κυταρικής μεμβράνης, η θρομβοκυττάρωση και οι λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων από τη σπληνεκτομή ή τη λειτουργική ασπληνία, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η συνύπαρξη

γενετικών διαταραχών του συστήματος πήξης και ινωδόλυσης, όπως η ανεπάρκεια των πρωτεϊνών C και S (Eldor et al., 2002). Η υπερπηκτικότητα παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, αποτελεί όμως προεξάρχοντα μηχανισμό στην ενδιάμεση μΑ και τη ΔκΝ.

Ανοσοανεπάρκεια

Οι λοιμώξεις αποτελούν τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου στη μΑ και σημαντική συννοσηρότητα στη ΔκΝ. Η επηρεασμένη ανοσολογική επάρκεια που οδηγεί στην αυξημένη επιρρέπεια των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες στις λοιμώξεις είναι πολυπαραγοντική.

Οι κυριότεροι μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι η υπερφόρτωση με σίδηρο, λόγω των σημαντικών ανοσορρυθμιστικών ιδιοτήτων του σιδήρου και των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του, οι επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις με τη συνεχή ανοσολογική διέγερση που προκαλούν και τη μετάδοση ανοσοτροποποιητικών ιών και άλλων λοιμωδών παραγόντων, η σπληνεκτομή που αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων από βακτήρια με κάψα και τροποποιεί τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και η θεραπεία αποσιδήρωσης που αυξάνει την επιρρέπεια σε λοιμώξεις από σιδηρόφιλους μικροοργανισμούς όπως η yersinia (Farmakis et al., 2003).

Τέλος, η ίδια η βασική νόσος, με τη χρόνια αναιμία και ιστική υποξία καθώς και τα κυκλοφορούντα ανώμαλα ερυθρά αιμοσφαίρια που αποτελούν μια συνεχή ανοσολογική διέγερση, συμβάλλει στην ανοσοανεπάρκεια (Farmakis et al., 2003).

Συμπερασματικά, η χρόνια αναιμία της βασικής νόσου οδηγεί σε ιστική υποξία και κατ'επέκταση κινητοποίηση πολλαπλών αντιρροπιστικών μηχανισμών με αύξηση της καρδιακής παροχής και καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής (Aessopos et al., 2008).

Από την άλλη, η διόρθωση της αναιμίας με επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις προλαμβάνει

ή περιορίζει μεν την ανάπτυξη υψηλής καρδιακής παροχής αλλά από την άλλη οδηγεί σε υπερφόρτωση της καρδιάς με σίδηρο και ανάπτυξη μυοκαρδιοπάθειας όταν δε συνοδεύεται από κατάλληλη αγωγή αποσιδήρωσης (Gujja et al., 2010). Παράλληλα, η χρόνια αιμόλυση και οι βλάβες του ελαστικού ιστού οδηγούν στην ανάπτυξη μιας λειτουργικής και δομικής αγγειακής βλάβης που, σε συνδυασμό με την συνυπάρχουσα υπερπηκτικότητα, επιβαρύνει επιπλέον την καρδιακή λειτουργία (Gujja et al., 2010).

Επιπρόσθετα, η ΔκΝ χαρακτηρίζεται από επεισόδια παροδικής μικροαγγειακής απόφραξης με αποτέλεσμα την πρόκληση ιστικής βλάβης από ισχαιμία και επαναιμάτωση (Rees et al., 2010). Τέλος, η αυξημένη επιρρέπεια στις λοιμώξεις συμμετέχει στην πρόκληση φλεγμονωδών εκδηλώσεων από το περικάρδιο και το μυοκάρδιο. Η σχετική συμμετοχή του καθενός από τους ανωτέρω μηχανισμούς εξαρτάται αφενός από το συγκεκριμένο μοριακό υπόβαθρο κι αφετέρου από την εφαρμοζόμενη θεραπεία. Κατά συνέπεια, η παθοφυσιολογία των καρδιολογικών εκδηλώσεων στις αιμοσφαιρινοπάθειες καθορίζεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών (μεταλλάξεις) και περιβαλλοντικών (θεραπεία) παραγόντων.

Καρδιολογικές εκδηλώσεις και επιπλοκές - Καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής

Η αυξημένη καρδιακή παροχή, λόγω της χρόνιας αναιμίας και των αντιρροπτικών μηχανισμών, αποτελεί σταθερό εύρημα σε μη μεταγγιζόμενους ασθενείς με ενδιάμεση μΑ ή ΔκΝ (Aessopos et al., 2001). Παράλληλα, πριν την εφαρμογή των συστηματικών μεταγγίσεων για τη διατήρηση ενός ικανοποιητικού επιπέδου αιμοσφαιρίνης (>9-10g/dL) στη μείζονα μΑ, η πλειοψηφία των ασθενών αυτών κατέληγε κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής συνεπεία καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής, με επιβίωση της τάξης του 37% στα 16 έτη το 1964 (Aessopos et al., 2001).

Η αυξημένη καρδιακή παροχή χαρα

κτηρίζεται από διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, φυσιολογική ή αυξημένη συσταλτικότητα και διαστολική πλήρωση συμβατή με υπερφόρτωση με όγκο (Aessopos et al., 2001). Κλινικές εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας με πνευμονική ή/και περιφερική συμφόρηση εμφανίζονται συνήθως σε προχωρημένα στάδια ή κατά την εμφάνιση ενός εκλυτικού παράγοντα (λοίμωξη, διαταραχές του ρυθμού, επιπλέον φόρτιση με πίεση ή όγκο, ενδοκρινολογικές διαταραχές κ.α.) που διαταράσσει την αντιρρόπηση της καρδιακής λειτουργίας.

Μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση με σίδηρο

Η μυοκαρδιοπάθεια της αριστερής κοιλίας αποτελεί σήμερα την κύρια καρδιολογική εκδήλωση σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με υπερφόρτωση με σίδηρο και κατά συνέπεια αφορά κυρίως στους ασθενείς με μείζονα μΑ που δε λαμβάνουν επαρκή αγωγή αποσιδήρωσης (Kremastinos et al., 2010). Η μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση με σίδηρο εκδηλώνεται αρχικά συνήθως ως διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (Spirito et al., 1990). Η διαταραχή εξελίσσεται προοδευτικά με διάταση και έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας στην πλειοψηφία των ασθενών, λαμβάνοντας το φαινότυπο της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας (Kremastinos et al., 2010)..

Σε ένα μικρό ποσοστό ασθενών, ο τελικός φαινότυπος είναι διαφορετικός και αντιστοιχεί σε εκείνον της περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας, χωρίς διάταση ή έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας αλλά με περιοριστικού τύπου διαστολική δυσλειτουργία (Kremastinos et al., 2010).

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα υποκλινική. Εκδηλώνεται κλινικά με πνευμονική συμφόρηση ή σε πιο προχωρημένα στάδια με εικόνα πνευμονικής και περιφερικής συμφόρησης. Σημαντική είναι και εδώ η παρουσία εκλυτικών παραγόντων που μπορεί να οδηγήσουν μια υποκλινική

δυσλειτουργία στην κλινική εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας. Εκτός από την αριστερή κοιλία, η εναπόθεση σιδήρου οδηγεί και σε μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας και εμφάνιση εκδηλώσεων περιφερικής συμφόρησης (Spirito et al., 1990).

Πρόσφατη μελέτη με μαγνητικό συντονισμό κατέδειξε την ύπαρξη στενής συσχέτισης μεταξύ κλάσματος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας και του χρόνου t_2^* , ανάλογης με εκείνη που είχε διαπιστωθεί και στην αριστερή κοιλία (Spirito et al., 1990).

Πνευμονική υπέρταση

Η πνευμονική υπέρταση (ΠΥ) αποτελεί την κύρια καρδιολογική επιπλοκή και τη βασική αιτία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς με ενδιάμεση μA (Aessoros et al., 2001). Σε μια σειρά 110 ασθενών με ενδιάμεση μA και ευρύ ηλικιακό φάσμα που δε λάμβαναν συστηματικές μεταγγίσεις, ΠΥ παρατηρήθηκε με Doppler ηχοκαρδιογραφία σε ποσοστό 60% (Aessoros et al., 2001). Παράλληλα, στην ίδια μελέτη, όλοι οι ασθενείς με κλινικές εκδηλώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας είχαν σοβαρή ΠΥ που επιβεβαιώθηκε με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό σε συνδυασμό με διατηρημένο κΕΑκ και φυσιολογικές πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Η ΠΥ παρατηρείται επίσης στο ένα τρίτο περίπου των ασθενών με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία (Farmakis et al., (2011). Σε δυο σειρές 195 και 235 ασθενών, ΠΥ εντοπίστηκε με Doppler ηχοκαρδιογραφία σε ποσοστό 32% και 40%, αντίστοιχα και αποτελούσε τον κύριο προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση των ασθενών (Gladwin et al., 2004). Στη μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, η οποία συνδυάζει διπλή ετεροζυγωτία για $\beta\text{-}\mu\text{A}$ και $\Delta\kappa\text{N}$, ΠΥ παρατηρείται με μικρότερη συχνότητα και βαρύτητα συγκριτικά με την ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία (Farmakis et al., (2011).

Μελέτη σε 115 ασθενείς κατέδειξε παρουσία ΠΥ με Doppler ηχοκαρδιογραφία σε ποσοστό 27% και σοβαρή ΠΥ σε

λιγότερο από το 3% των ασθενών (Aessoros et al., 2009). Στους σύγχρονα θεραπευόμενους ασθενείς με μείζονα μA , η κλινική σημαντική ΠΥ είναι ουσιαστικά απύσχα (Aessoros et al., 2005). Παλαιότερες όμως μελέτες σε πτωχά θεραπευόμενους ασθενείς με μείζονα μA και συχνή δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ανέφεραν υψηλά ποσοστά ΠΥ (Gujja et al., 2010).

Η παθοφυσιολογία της ΠΥ στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει την υψηλή καρδιακή παροχή, τη λειτουργική και δομική αγγειακή βλάβη, την υπερπηκτικότητα καθώς και τη συνυπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και τις διαταραχές των πνευμόνων (Farmakis et al., (2011).

Οι τελευταίες προκαλούνται από τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού, τις διαταραχές του ελαστικού ιστού, τις αγγειακές βλάβες με την εμφάνιση in situ θρόμβωσης και θρομβοεμβολών, και στην περίπτωση της $\Delta\kappa\text{N}$, τη δρεπάνωση με τη συνοδό ιστική βλάβη από ισχαιμία/επαναιμάτωση και τα επεισόδια οξέος θωρακικού συνδρόμου (Farmakis et al., (2011). Η ΠΥ εκδηλώνεται κλινικά κυρίως με εύκολη κόπωση και δύσπνοια προσπαστικής ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια αναπτύσσεται εικόνα περιφερικής συμφόρησης λόγω κάμψης της δεξιάς κοιλίας.

Περικαρδίτιδα - Μυοκαρδίτιδα

Η αυξημένη επιρρέπεια στις λοιμώξεις συνεπεία της συνυπάρχουσας ανοσοανεπάρκειας σχετίζεται με την εμφάνιση φλεγμονωδών εκδηλώσεων από το περικάρδιο και το μυοκάρδιο. Η οξεία περικαρδίτιδα αποτελούσε κατά το παρελθόν συχνή επιπλοκή στους πτωχά θεραπευόμενους ασθενείς με μείζονα μA , με συχνότητα που πλησίαζε το 50% (Engle et al., 1964).

Σήμερα, η αποτελεσματική αντιμετώπιση της αναιμίας και της υπερφόρτωσης με σίδηρο που καθιστούν τους ασθενείς επιρρεπείς σε λοιμώξεις καθώς και ο αποτελεσματικότερος έλεγχος του μεταγγιζόμενου

αίματος για την αποφυγή της μετάδοσης λοιμωδών παραγόντων έχει σημαντικά μειώσει τη συχνότητα της περικαρδίτιδας. Σε μελέτη 202 καλά θεραπευόμενων ασθενών με μείζονα μΑ, ο επιπολασμός της περικαρδίτιδας ήταν 5% (Aessoros et al., 2004).

Ιστορικό περικαρδίτιδας έχει επίσης αναφερθεί στο 8% των ασθενών με ενδιάμεση μΑ καθώς και σε ασθενείς με ΔκΝ (Aessoros et al., 2001). Η οξεία περικαρδίτιδα εκδηλώνεται κυρίως με θωρακικό πόνο και δύσπνοια, πυρετική κίνηση, ενώ η ταχεία άθροιση σημαντικής ποσότητας υγρού στο περικάρδιο μπορεί να οδηγήσει σε εικόνα περιφερικής συμφόρησης ή ακόμα και επιπωματισμού. Παράλληλα, η χρόνια συμπίεστική περικαρδίτιδα που προκαλείται από την πάχυνση και ασβέστωση του περικαρδίου, αποτελεί επιπλοκή της νόσου που εκδηλώνεται τυπικά με εικόνα περιφερικής συμφόρησης. Η εμφάνιση οξείας μυοκαρδίτιδας έχει επίσης αναφερθεί στο 4% μιας σειράς 1048 ασθενών με β-μΑ κατά τη διάρκεια 1 θετούς παρακολούθησης (Aessoros et al., 2001).

Η μυοκαρδίτιδα συνοδεύτηκε από εκδηλώσεις οξείας και χρόνιας αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας στο 23% και 28% των ασθενών αυτών, αντίστοιχα καθώς και κοιλιακής ταχυκαρδίας στο 9% (Kremastinos et al., 1995).

Ισχαιμική νόσος

Κλινικές εκδηλώσεις και ευρήματα συμβατά με ισχαιμία του μυοκαρδίου έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ΔκΝ. Πιο συγκεκριμένα, η διαπίστωση εμφράγματος του μυοκαρδίου με απουσία αιμοδυναμικά σημαντικών αποφρακτικών βλαβών σε 2 ασθενείς με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (Aessoros et al., 1996) Οδήγησε σε μια συστηματική μελέτη της αιμάτωσης του μυοκαρδίου με τη χρήση σπινθηρογραφήματος κατά την κόπωση και την ηρεμία σε σειρά 30 ασθενών χωρίς γνωστή καρδιακή νόσο (Aessoros et al., 2001). Η μελέτη αυτή ανέδειξε την παρουσία ισχαιμίας του μυοκαρδίου κατά την κόπωση σε

8 ασθενείς (27%). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς υποβλήθηκαν στη συνέχεια σε στεφανιογραφία, η οποία δεν ανέδειξε αποφρακτικές βλάβες. Να σημειωθεί ότι η κόπωση συνοδεύτηκε και από την έκκληση επώδυνης κρίσης στους 4 από τους 8 ασθενείς που εμφάνισαν ισχαιμία του μυοκαρδίου.

Τέλος, έχει αναφερθεί η εμφάνιση ασταθούς στηθάγχης σε ασθενή με ενδιάμεση μΑ και αλλοιώσεις τύπου ελαστικού ψευδοξανθώματος που παρουσίαζε σοβαρές ασβετώσεις στα στεφανιαία αγγεία και πάλι χωρίς την ανάδειξη αποφρακτικών βλαβών κατά τη στεφανιογραφία.

Η λειτουργική και δομική αγγειακή βλάβη, η οποία είναι ιδιαίτερα έντονη στη ΔκΝ λόγω των επεισοδίων μικροαγγειακής απόφραξης και επαναιμάτωσης, σε συνδυασμό με την υπερπηκτικότητα και την αναιμία ευθύνονται για την πρόκληση μυοκαρδιακής ισχαιμίας.

Αρρυθμίες

Οι διαταραχές του ρυθμού στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα υπερκοιλιακών και κοιλιακών αρρυθμιών, όπως εκτακτοσυστολική αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, άλλες μορφές υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακή ταχυκαρδία καθώς και διαταραχών της αγωγής του ερεθίσματος (Kremastinos et al., 2010). Οι αρρυθμιολογικές επιπλοκές εμφανίζονται κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία ή σοβαρή εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο. Έτσι, έχει δειχθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αρρυθμιών εντός ενός έτους ήταν 19% σε ασθενείς με σοβαρή εναπόθεση σιδήρου ($T2^* < 6$ ms) έναντι 2% σε ασθενείς χωρίς μυοκαρδιακή υπερφόρτωση με σίδηρο ($T2^* > 20$ ms) (Kirk et al., 2009).

Επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με μείζονα μΑ στα πλαίσια οξείας μυοκαρδίτιδας, ενώ μη ειδικές διαταραχές της επαναπόλωσης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν εντατική αγωγή αποσιδήρωσης.

Βαλβιδικές διαταραχές

Οι συχνότερες βαλβιδικές διαταραχές περιλαμβάνουν ασβεστώσεις, μετρίου βαθμού ανεπάρκεια των κολποκοιλιακών βαλβίδων και αυξημένη συχνότητα πρόπτωσης μιτροειδούς (Aessoros et al., 2001). Παράλληλα, έχουν αναφερθεί σποραδικά περιπτώσεις σοβαρής στένωσης της αορτικής βαλβίδας (Farmakis et al., 2006).

Η διαταραχή του ελαστικού ιστού σε συνδυασμό με την αυξημένη καρδιακή παροχή είναι οι κύριοι μηχανισμοί που ευθύνονται για την πρόκληση των βαλβιδικών διαταραχών (Aessoros et al., 2008).

Διάγνωση

Όλοι οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό ετήσιο καρδιολογικό έλεγχο με αντικειμενική εξέταση, ηκγ ηρεμίας, ακτινογραφία τηλεκαρδίας και ηχωκαρδιογραφική μελέτη. Η ηχωκαρδιογραφία αντιπροσωπεύει τη βάση του καρδιολογικού ελέγχου των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες καθώς αποτελεί ακριβή, χαμηλού κόστους και ευρέως διαθέσιμη τεχνική ασυμπτωματικού ελέγχου, διάγνωσης και παρακολούθησης των καρδιολογικών επιπλοκών. Παρόλα αυτά, δεν επιτρέπει την άμεση εκτίμηση της εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο, ενώ παράλληλα μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση των πιέσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας και υπερδιάγνωση της ΠΥ (Aessoros et al., 2008)..

Παράλληλα, η φερριτίνη ορού που έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της υπερφόρτωσης με σίδηρο, δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο ή προκαλούμενης από το σίδηρο καρδιακής δυσλειτουργίας, ενώ φαίνεται να συσχετίζεται καλύτερα με την εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ (Aessoros et al., 2008).

Η εισαγωγή της τεχνικής προσδιορισμού του χρόνου T2* με το μαγνητικό συντονισμό επέτρεψε για πρώτη φορά τον ακριβή ποσοτικό προσδιορισμό της εναπόθεσης σιδήρου στην καρδιά και το ήπαρ

και κατά συνέπεια την καθοδήγηση της αγωγής αποσιδήρωσης, επιφέροντας πραγματική επανάσταση στην αντιμετώπιση των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες και κυρίως μείζονα μΑ (Anderson et al., 2001).

Πρόσφατη ανάλυση κατέδειξε ότι η σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με μείζονα μΑ κατά τα τελευταία χρόνια σχετίζεται σημαντικά με την ορθή πρόληψη και αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης με σίδηρο, κάτι που αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην εφαρμογή της τεχνικής T2* (Modell et al., 2008). Σε γενικές γραμμές, οι πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία με προσδιορισμό του T2* αρχικά στην παιδική ηλικία και στη συνέχεια ανά διαστήματα 2 ετών ή μεγαλύτερα καθώς και κατά την τροποποίηση της αγωγής αποσιδήρωσης ή την εμφάνιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Σε περίπτωση πνευμονικής υπέρτασης, η ηχοκαρδιογραφική διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό. Τέλος, επιπλέον διαγνωστικές τεχνικές που απαιτούνται σε ειδικές περιπτώσεις περιλαμβάνουν την 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή σε ασθενείς με αίσθημα παλμών ή διαταραχές του ρυθμού καθώς και τις δυναμικές δοκιμασίες ελέγχου μυο- καρδιακής ισχαιμίας (σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, δυναμική ηχωκαρδιογραφία) και τον αριστερό καρδιακό καθετηριασμό (στεφανιογραφία) σε ασθενείς με ΔκΝ και συμπτωματολογία ή αντικειμενικά ευρήματα συμβατά με ισχαιμία.

Θεραπεία

Η εφαρμοζόμενη θεραπεία της υποκείμενης νόσου αποτελεί σημαντικό παράγοντα που καθορίζει τη μορφή και βαρύτητα των καρδιολογικών επιπλοκών (Aessoros et al., 2008). Η σύγχρονη θεραπεία της μείζονος μΑ περιλαμβάνει τακτικές μεταγγίσεις, με στόχο τη διατήρηση του επιπέδου αιμοσφαιρίνης >10 g/dL, σε συνδυασμό με κατάλληλη αγωγή αποσιδήρωσης με δεφεριοξαμίνη, δεφεριπρόνη ή δεφεραζιρόξη που ιδανικά καθοδηγείται από την

εκτίμηση του ηπατικού και καρδιακού φορτίου σε σίδηρο με την τεχνική $\tau 2^*$ (Kremastinos et al., 2010).

Η θεραπεία αυτή αντιμετωπίζει αποτελεσματικά αφενός την αναιμία, αποτρέποντας την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής και αφετέρου την υπερφόρτωση με σίδηρο, προλαμβάνοντας την ανάπτυξη δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Ως αποτέλεσμα, η πρόγνωση της νόσου έχει αλλάξει ριζικά. Πιο συγκεκριμένα, η επιβίωση των ασθενών, από 37% στα 16 έτη το 1964, ανήλθε στο 83% πέρα από τα 40 έτη το 2008 και η εντυπωσιακή αυτή βελτίωση έχει αποδοθεί κατά κύριο λόγο στη μείωση της καρδιολογικής νοσηρότητας και θνητότητας (Modell et al., 2008).

Πέρα από την πρόληψη της καρδιακής βλάβης από εναπόθεση σιδήρου, η κατάλληλη αγωγή αποσιδήρωσης επιτρέπει την αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης σε σίδηρο και των επιπλοκών της. Ιδιαίτερα η συνδυαστική αγωγή αποσιδήρωσης με δεφεριοξαμίνη και δεφериπρόνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με σοβαρή εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο ($\tau 2^* < 10$ ms) και/ή καρδιακή ανεπάρκεια και αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία στην κατηγορία αυτή των ασθενών (Tanner et al., 2008).

Ασθενείς με τις υπόλοιπες αιμοσφαιρινοπάθειες (ενδιάμεση μA και $\Delta\text{κN}$) είναι στην πλειοψηφία τους μη εξαρτώμενοι από μεταγγίσεις και παραμένουν παραδοσιακά χωρίς συστηματική θεραπεία, η τελευταία εφαρμόζεται συνήθως σε ασθενείς με επιπλοκές της νόσου, συμπεριλαμβανομένων και των καρδιολογικών επιπλοκών (Aessopos et al., 2007).

Η παραδοσιακή αυτή προσέγγιση επιτρέπει την κινητοποίηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών τη καρδιακής βλάβης και κυρίως της αυξημένης καρδιακής παροχής, της αγγειακής βλάβης, της υπερπηκτικότητας και της ανοσοανεπάρκειας και σε μικρότερο βαθμό της υπερφόρτωσης με σίδηρο, με διαφορετικά βαρύτητα

έκφρασης στις διάφορες αιμοσφαιρινοπάθειες (Aessopos et al., 2007).

Κατά συνέπεια, η προσέγγιση αυτή τίθεται πλέον υπό αμφισβήτηση και πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν ότι η εφαρμογή τακτικών μεταγγίσεων, αποσιδήρωσης και πιθανόν υδροξυουρίας σε ασθενείς με ενδιάμεση μA προλαμβάνουν την εμφάνιση ΠΥ και βελτιώνουν την επιβίωση και πρόγνωση των ασθενών (Farmakis et al., 2011).

Επιπλέον των αιματολογικών παρεμβάσεων που στοχεύουν στην ίδια τη νόσο, οι ασθενείς με καρδιολογικές εκδηλώσεις αντιμετωπίζονται με την κατάλληλη ειδική αγωγή. Πιο συγκεκριμένα, οι πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνουν διουρητικά, αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνηςαλδοστερόνης και β -αναστολείς και σε βαρύτερες καταστάσεις InO -τροπα, ενώ έχει αναφερθεί και η εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας σε ασθενείς με αιμοδυναμική κατέρριψη (Kremastinos et al., 2010).

Δακτυλίπδα καθώς και αντιαρρυθμικοί παράγοντες και κυρίως αμιωδαρόνη μπορεί επίσης να εφαρμοστούν σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή άλλες διαταραχές του ρυθμού. Οι ασθενείς με οξεία διαταραχή της νεφρικής τους λειτουργίας και/ή αντίσταση στα διουρητικά απαιτούν συνδυασμό διουρητικών παραγόντων, ινοτρόπων καθώς και αιμοκάθαρση ή αιμοδιάλυση (Aessopos et al., 2008).

Παράλληλα, σημαντική είναι και η αντιμετώπιση των ενδοκρινολογικών επιπλοκών και κυρίως του υποθυρεοειδισμού, του σακχαρώδη διαβήτη και του υποπαραθυρεοειδισμού, που μπορεί να συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία και επιδείνωση των καρδιολογικών εκδηλώσεων (Aessopos et al., 2008).

Αναφορικά με τους νεότερους παράγοντες που εφαρμόζονται για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης, μικρές κλινικές μελέτες με τους αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 (σιλντεναφίλη) και τους ανταγωνιστές της ενδοθηλίνης (bosentan) έχουν δείξει ευνοϊκά απο

τελέσματα με βελτίωση της λειτουργικής κατάστασης των ασθενών, δεν υπάρχουν όμως ακόμα δεδομένα από μεγάλες τυ-
χαιοποιημένες μελέτες.

Συμπέρασμα

Οι καρδιολογικές επιπλοκές αποτελούν κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Παρά την κλινική ετερογένεια των παθή-
σεων αυτών, οι παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης καρδιακής βλάβης είναι κοινοί και προκύπτουν από τις ομοιότητες του γενετικού υπόβαθρου και του τρόπου αντι-
μετώπισης των ασθενών, ενώ η σχετική συμμετοχή του καθενός από αυτούς καθορίζει την τελική κλινική έκφραση. Έτσι, στη πιο συχνή και σοβαρή κλινικά μορφή της β-μΑ, τη μείζονα, οι τακτικές

μεταγγίσεις που είναι απαραίτητες για την επιβίωση των ασθενών αντιμετωπίζουν τις επιπτώσεις της χρόνιας αναιμίας και της αιμόλυσης, αλλά οδηγούν σε βλάβη από εναπόθεση σιδήρου αν δε συνδυαστούν με κατάλληλη αγωγή αποσιδήρωσης.

Στη λιγότερο συχνή και σοβαρή μορφή της β-μΑ, την ενδιάμεση, οι ασθενείς επιβιώνουν και χωρίς μεταγγίσεις και κατά συνέπεια η χρόνια μη θεραπευόμενη αναιμία και αιμόλυση οδηγούν στην ανάπτυξη αγγειακών διαταραχών και πνευμονικής υπέρτασης.

Τέλος, οι ασθενείς με ΔκΝ με την επιπλέον μικροαγγειακή απόφραξη που προκαλεί η παθολογική αιμοσφαρίνη S, πάσχουν από ένα συνδυασμό χρόνιας αναι- μίας/αιμόλυσης και αγγειακών διαταραχών με μικρότερη συμμετοχή της υπερφόρτωσης με σίδηρο.

Βιβλιογραφία

- Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, et al. (2001) Cardiac Involvement in Thalassemia Intermedia: A Multicenter Study. *Blood*. 97:3411-3416.
- Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, et al. (2005) Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest*. 127:1523-1530.
- Aessopos A, Farmakis D, Trompoukis C, et al. (2009) Cardiac involvement in sickle beta-thalassemia. *Ann Hematol*. 88:557-564.
- Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. (2008) The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today-prediction, prevention and management. *Eur J Haematol*. 80:93-106.
- Aessopos A, Kati M, Farmakis D.(2007) Heart disease in thalassemia intermedia: a review of the underlying pathophysiology. *Haematologica*.92:658-665.
- Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, et al. (2004) Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major. *Eur J Haematol*. 73:359-366.
- Aessopos A, Samarcos M, Hadjinikolaou P, et al.(1996) Myocardial infarction with normal coronary arteries in S/beta thalassaemia patients. *Eur Heart J*. 17:317-318.
- Aessopos A, Tsironi M, Vassiliadis I, et al. (2001) Exercise-induced myocardial perfusion abnormalities in sickle beta-thalassemia: Tc-99m tetrofosmin gated SPECT imaging study. *Am J Med*. 111:355-360.
- Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. (2001) Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J*. 22:2171-2179.
- Cheung YF, Chan GC, Ha SY. (2002) Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation*. 106:2561-2566.
- Eldor A, Rachmilewitz EA.(2002) The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood*. 99:36-43.
- Engle MA, Erlandson M, Smith CH. (1964) Late cardiac complications of chronic, refractory anemia with hemochromatosis. *Circulation*. 30:698-705.
- Farmakis D, Polonifi A, Deftereos S, et al. (2006) Aortic valve replacement in a patient with thalassemia intermedia. *Ann Thorac Surg*. 81:737-739.

- Farmakis D, Aessopos A. (2011) Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: Prevalent but overlooked. *Circulation*. 123:1227-1232
- Farmakis D, Giakoumis A, Polymeropoulos E, et al. (2003) Pathogenetic aspects of immune deficiency associated with betathalassemia. *Med Sci Monit*. 9:RA19-22.
- Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al (2004) Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 350:886-895.
- Gladwin MT, Lancaster JR Jr, Freeman BA, et al. (2003) Nitric oxide's reactions with hemoglobin: a view through the SNO-storm. *Nat Med*. 9:496-500.
- Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, et al. (2010) Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*. 56:1001-1012.
- Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. (2009) Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 120:1961-1968.
- Kremastinos DT, Tiniakos G, Theodorakis GN, et al. (1995) Myocarditis in β -Thalassemia Major: A Cause of Heart Failure. *Circulation*. 91:66-71.
- Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, et al (2010) Betathalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail*. 3:451-458.
- Modell B, Khan M, Darlison M, et al. (2008) Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 10:42.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT (2010) Sickle-cell disease. *Lancet*. 376:2018-2031.
- Rund D, Rachmilewitz E. (2005) Beta-thalassemia. *N Engl J Med*. 353:1135-1146.
- Spirito P, Lupi G, Melevendi C, et al.(1990) Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation*. 82:88-94.
- Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al.(2008) Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 10:12.
- Wood JC (2008) Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev*. 22(Suppl 2):S14-21.